

# MEMÒRIA ANUAL

# 2010

## Resum Executiu



	© CRG 2020
<b>REALITZAT PER:</b>	Departament de Comunicació i Relacions Públiques Centre de Regulació Genòmica (CRG) Dr. Aiguader, 88 08003 Barcelona, Espanya www.crg.eu
<b>TEXT I GRÀFICS:</b>	Científics del CRG, Membres de l'equip d'Administració del CRG, First Create the Media, Departament de Comunicació i Relacions Públiques
<b>DISSENY GRÀFIC:</b>	Ondeuev Comunicació S.L.
<b>FOTOGRAFIA:</b>	Ivan Martí
<b>IL·LUSTRACIONS:</b>	Rocío Quirós
<b>DIPÒSIT LEGAL:</b>	B 13152-2020

## CONTINGUTS

<b>RESUM DE L'ANY</b>	<b>4</b>
<b>DESTACATS CIENTÍFICS</b>	<b>5</b>
Vivek Malhotra	6
Eduard Sabidó y Eva Borràs	8
Priyanka Sharma y Miguel Beato	10
Eva María Novoa	12
Ivo Gut	14
Jörn Schmiedel y Ben Lehner	16
Cedric Notredame	18
Recerca i Serveis Científics	20
Noves incorporacions	26
Premis	29
Investigadors/es ERC al CRG	29
<b>DADES I XIFRES</b>	<b>31</b>
<b>AGRAÏMENTS</b>	<b>41</b>



## RESUM DE L'ANY

**Luis Serrano**  
DIRECTOR

2019 ha estat un any excel·lent al Centre de Regulació Genòmica. Els bons resultats en ciència d'excel·lència i els avenços tecnològics s'han continuat succeint. Vam donar la benvinguda a nous membres de la nostra comunitat de caps de grup, vam organitzar trobades científiques internacionals i cursos de formació d'alta qualitat, i vam renovar el nostre compromís amb la ciència oberta a través d'activitats de participació ciutadana i d'educació científica molt creatives. A continuació descrivim els nostres èxits i fites més recents, destacant les troballes científiques que fan que el CRG sigui digne d'explorar les idees més ambicioses en ciència.

### PRIORITATS ESTRATÈGIQUES

A través del nostre lideratge a SOMMa, vam continuar centrant-nos en influir la política científica i en salvaguardar la competitivitat de la ciència espanyola, promovent la visibilitat dels centres i unitats d'excel·lència al país. SOMMa s'ha convertit en un dels actors més prominents en l'escena de la política científica espanyola, oficialment reconegut pel govern i d'altres agents rellevants de l'ecosistema nacional de recerca. Els/les dirigents de SOMMa han estat convidats/des a participar en reunions d'alt nivell sobre l'estratègia R+D+i per a 2021-2027 i en el Fòrum Espanyol sobre Ciència Oberta, presidit per la FECYT. Al novembre, SOMMa organitzà la conferència 100xCiència.4 a San Sebastián, per arribar a la societat, i d'altres trobades de rellevància sobre ciència oberta i igualtat de gènere, per a intercanviar bones pràctiques entre els membres.

A través d'EU-LIFE, continuem consolidant la nostra posició com a una veu fiable, respectada i influent en l'àmbit de la recerca i la innovació eu-

ropees. Els aspectes més destacats de 2019 inclouen la trobada sobre política "Cap al reconeixement del paper de les petites i mitjanes infraestructures de recerca (SMRI) a Europa", celebrat a Brussel·les, i els cinc nomenaments de membres individuals d'EU-LIFE en cadascun dels comitès polítics d'alt nivell següents: Comitè Assessor Pilot del Consell Europeu d'Innovació, Consell Científic de l'ERC, Comitè de la Missió de Càncer, i Assemblees de les Missions del nou programa marc.

Com a part del nostre compromís amb la ciència oberta, les nostres publicacions en accés obert assoliren el 80% al 2019. El projecte H2020 de ciència oberta ORION continuà promovent canvis institucionals en organitzacions que financen i desenvolupen la recerca per a fer-les més receptives a les necessitats socials i que abracin així els principis de la ciència oberta. Al CRG liderem aquesta tasca a través de l'experiment de co-creació anomenat Diàleg Públic, i un nou projecte de ciència ciutadana. Aquest projecte, anomenat GENIGMA, serà un vídeo joc co-creat amb la ciutadania per assemblar genomes en 3D en col·laboració i de manera oberta, que ajudarà els investigadors a descobrir alteracions genòmiques en cèl·lules de càncer. El Comitè d'Igualtat de Gènere continuà treballant sobre el llegat de LIBRA, un projecte europeu coordinat pel CRG, i començà a elaborar el nou pla d'Igualtat, Diversitat i Inclusió per a 2020-2023. Com a resultat d'aquesta feina, quatre dels/de les vuit caps de grup que s'han incorporat al CRG en el darrer parell d'anys són dones.

### CIÈNCIA

El node central de la recerca del CRG ha estat la biologia integrativa, fet pel qual molts/es dels/de les nostres investigadors/es estan combinant

diferents enfocaments, que van des de la física a la bioinformàtica i a la biologia de sistemes, entre d'altres. Vegeu les seccions *Destacats Científics* i *Recerca i Serveis Científics* més endavant.

El CRG lidera i participa en diversos projectes europeus i internacionals, com la iniciativa '1 Million Genomes', l'objectiu de la qual és disposar d'1 milió de genomes seqüenciats accessibles a Europa al 2022, enllaçant l'accés a bases de dades genòmiques existents i futures a tota la Unió Europea, i proporcionant un context apropiat pel sorgiment de noves associacions clínicament rellevants en recerca. Els nostres projectes d'anàlisi de cèl·lules individuals han crescut radicalment, per als quals hem rebut ajuts de la Comissió Europea i de la Iniciativa Chan Zuckerberg, per estandarditzar tècniques d'anàlisi de cèl·lules individuals i crear un atlas de cèl·lules individuals de pàncrees (Heyn). L'ajut *ERC Synergy BCLL@las* (Gut i Heyn) s'està emprant per a analitzar el llinatge de les cèl·lules B i la leucèmia limfocítica crònica amb resolució de cèl·lules individuals.

El nivell de finançament extern aconseguit el 2019 és consistent amb els resultats de l'any anterior. Són destacables els ajuts de la Worldwide Cancer Research (Valcárcel), La Fundació Jérôme Lejeune (de la Luna), la Fundació Europea per a l'Estudi de la Diabetis (EFSD) (Irimia / Ferrer), la Fundació 'la Caixa' (Serrano), i la Fundació La Marató de TV3 (Heyn, Gut, de la Luna). Addicionalment, hi ha nous projectes que han rebut suport financer específic per a reduir la bretxa entre la recerca biomèdica més innovadora i la seva transició cap el mercat, amb vistes a finalment trobar nous tractaments per al càncer de pulmó (Hernández) i la pneumònia as-

sociada a la ventilació mecànica (Lluch). Sota el programa marc Horitzó 2020, tres dels/de les nostres caps de grup junior varen ser guardonats/des amb ajuts *Starting Grant* del Consell Europeu de Recerca (ERC) (Sebé-Pedrós, Sdelci, Stroustrup).

## PERSONES

L'any passat vam donar la benvinguda a una cap i un cap de grup junior, la Sara Sdelci, del Research Center of the Austrian Academy of Sciences (CeMM) a Viena, i l'Arnau Sebé-Pedrós, del Weizmann Institute of Science a Israel; i a un cap de grup sènior, en Thomas Surrey, del Francis Crick Institute, a Londres. D'altra banda, vam acomiadar amb els nostres millor desitjos als caps de grup junior Toni Gabaldón, qui aconseguí una posició conjunta a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona) i el Barcelona Supercomputing Center (BSC-CNS), i Jérôme Solon, qui es traslladà al Institut Biofísica, com a Professor Ikerbasque, a Bilbao.

La nostra primera artista en residència, la dissenyadora Carolin Vogler, s'uní al CRG al 2019. A través del projecte **'Inside-Out: Knitted DNA'**, Vogler creà peces de vestir teixides inspirades en el genoma i la cromatina, fet que li permeté traduir conceptes científics complexos en objectes comuns i bonics.

Al novembre, l'equip d'Administració del CRG fou avaluat per segona vegada per un panell d'experts externs internacionals, com a eina de millora continuada. El panell felicità al personal pels seus resultats i pels significatius progressos assolits des de la primera avaluació, i també formulà

diverses recomanacions per a impulsar noves millores. Aquesta iniciativa pionera, que és un procés molt poc comú a Espanya, serveix com a model d'inspiració per a d'altres instituts a nivell nacional.

## TECNOLOGIA

El CRG segueix acollint l'Arxiu Europeu de Genomes i Fenomes (EGA) juntament amb el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), gràcies a l'estimable compromís de la Fundació 'la Caixa', que fou renovat al 2019. La base de dades EGA es considera actualment un dels principals fonaments que possibiliten la recerca genòmica d'avantguarda a nivell mundial.

La Plataforma d'Anàlisi de Genomes i Fenomes RD-Connect (GPAP), desenvolupada amb finançament europeu, s'empra com a sistema d'elecció per a dades dels projectes finançats per la UE Solve-RD i el Projecte Europeu Conjunt sobre Malalties Rares. Al 2019, aquesta base de dades sobrepasà les 10.000 entrades de pacients. Com a recurs recomanat per IRDiRC, juga un paper important en la recerca i el diagnòstic de les malalties rares.

Al 2019 començarem a dissenyar el nou pla estratègic del CRG. Tot i continuar amb la biologia integrativa com a eix central, així com amb el foment de la igualtat de gènere i la inclusió, en aquest pla ens agradaria també incloure els objectius de sostenibilitat establerts per Nacions Unides. Prenent en consideració la nostra reconeguda expertesa en genòmica, la intenció és destinar esforços a l'anàlisi de la diversitat genòmica i la relació amb l'entorn i la salut humana.

# DESTACATS CIENTÍFICS

01

## CONTROL A LA FÀBRICA D'INFLAMACIONS

Ajuda en la lluita contra respostes immunes no desitjades i inflamacions excessives



Les nostres cèl·lules són petites fàbriques a ple rendiment, que produeixen proteïnes a demanda per a mantenir els nostres cossos sans i amb un funcionament correcte. Una d'aquestes proteïnes, l'IL-1 $\beta$ , és essencial per a lluitar contra les infeccions bacterianes.

Les cèl·lules immunes noten que hi ha bacteris dolents al seu voltant quan detecten unes substàncies químiques anomenades lipopolisacàrids (LPS), que es troben a la superfície dels bacteris. Quan això passa, les cèl·lules augmenten la producció d'IL-1 $\beta$ , que causa la inflamació per a lluitar contra la infecció.

Però, de vegades, les nostres fàbriques moleculars s'excedeixen i produeixen molta més quantitat d'aquesta proteïna inflamatòria de la necessària, corrent

el risc de generar problemes de salut a llarg termini. Encara que els medicaments antiinflamatoris poden ajudar, existeix un mètode alternatiu per a descobrir com es pot alentir la línia de producció biològica responsable de la creació de l'IL-1 $\beta$ , i com abaixar el ritme en què aquestes proteïnes surten per "la porta de la fàbrica" i arriben al cos.

Per fer-ho, el Dr. Vivek Malhotra i els seus col·legues del Centre de Regulació Genòmica a Barcelona han estat estudiant ratolins modificats genèticament per a eliminar un gen clau que, des de fa anys, se sospita que controla l'enviament de proteïnes. Es creu que aquest gen, GRASP55, és essencial en el transport de l'IL-1 $\beta$  des de l'interior de la cèl·lula fins a la seva superfície (un procés conegut com a secreció). I, com es pot esperar, eliminar-lo causaria un efecte extraordinari.

"Vam donar a les cèl·lules inalterades dels ratolins el senyal de perill, LPS, i vint minuts més tard vam veure aparèixer l'IL-1 $\beta$  a la superfície de la cèl·lula", diu Malhotra. "Però quan el GRASP55 no hi és present, l'IL-1 $\beta$  no se secreta."

Segons Malhotra, el GRASP55 ha de treballar juntament amb unes altres dues proteïnes -IRE1 i PERK- per tal de transferir l'IL-1 $\beta$  a la superfície de la cèl·lula i que pugui ser secretada.

PERK juga un paper important en les etapes finals de la producció d'IL-1 $\beta$ , assegurant que no es filtri cap fragment innecessari i que la proteïna s'acabi correctament. I si l'IRE1 no treballa correctament, l'IL-1 $\beta$  s'acumula dins de la cèl·lula, com si fossin capses apilades en un magatzem sense cap possibilitat de ser enviades fora.

"Entre tots, PERK, IRE1 i GRASP55, s'asseguren que l'IL-1 $\beta$  es formi bé i que pugui ser transportada allà on sigui necessària per a lluitar contra la infecció", explica Malhotra.

Aquest coneixement també pot ajudar en la lluita contra respostes immunes no desitjades i inflamacions excessives mitjançant el desenvolupament de fàrmacs antiinflamatoris més eficients.

"En els darrers anys, s'han invertit milions de dòlars en el desenvolupament de fàrmacs dissenyats per a controlar els nivells d'IL-1 $\beta$  al cos, però res no s'ha materialitzat", diu Malhotra.

"La nostra esperança és que, si aconseguim conèixer millor el treball conjunt de les etapes de producció i secreció de l'IL-1 $\beta$ , podrem suggerir nous mètodes per a desenvolupar tractaments antiinflamatoris."



### ARTÍCLE DE REFERÈNCIA:

Marioara Chiritoiu, Nathalie Brouwers, Gabriele Turacchio, Marinella Pirozzi and Vivek Malhotra. "GRASP55 and UPR Control Interleukin-1 $\beta$  Aggregation and Secretion." *Developmental Cell*, March 14, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.02.011>

02

## ENQUESTAR LES PROTEÏNES PER A DETECTAR DANYS CARDÍACS OCULTS

Després d'un atac de cor, algunes persones mantenen un dany secundari conegut com a xoc cardiogènic



Les enquestes d'opinió són eines útils per a proporcionar als experts en política una idea de quins candidats tindrien més probabilitats de guanyar unes eleccions i quins més aviat fracassarien. Els vots electorals de cadascú són privats, però preguntar a una mostra de persones qui pensen votar és una forma habitual de predir el resultat final.

Aquesta no és l'única manera amb què el mostratge pot ajudar a predir resultats desconeguts i revelar informació oculta. Mesurant els nivells de determinades proteïnes d'una petita mostra de sang d'un pacient, els investigadors poden fer una predicció de possibles resultats després de lesions o malalties. Al mateix temps, aquesta informació pot ser utilitzada per a garantir que el pacient estigui controlat adequadament i rebí el tractament més adequat.

Per exemple, després d'un atac de cor, algunes persones mantenen un dany secundari conegut com a xoc cardiogènic. Això pot derivar en una inflamació generalitzada i una disfunció multiorgànica si no es tracta, i pot ser fatal. No obstant això, l'evolució d'un xoc cardiogènic és difícil en les etapes inicials, abans que els símptomes més seriosos es facin obvis.

Per tal d'identificar quins pacients tenen probabilitats d'experimentar potencialment un xoc cardiogènic fatal, el Dr. Eduard Sabidó, la Dra. Eva Borràs i els seus col·laboradors de l'Institut Germans Trias i Pujol (IGTP) han estat estudiant mostres de sang de 155 persones amb xoc cardiogènic.

Per començar, van mesurar els nivells de més de 2.000 proteïnes de les mostres dels pacients, reduint el resultat fins a un panell de 51 candidats per a realitzar proves detallades. Els resultats van demostrar que els nivells de quatre

d'aquestes proteïnes eren significativament diferents entre pacients que van sobreviure 90 dies després de l'atac de cor i aquells que no ho van fer.

Borràs pensa que aquestes proteïnes podrien formar la base d'una prova per a predir quins pacients amb xoc cardiogènic tenen més risc de morir a curt termini. Això significa que els metges poden dirigir un tractament més intensiu a aquells que més els beneficiaria.

"Conèixer el risc de mortalitat a curt termini és primordial per a decidir el tractament correcte per a cada pacient", diu. "Com més bé sabem què passa dins del pacient, millor i amb més precisió podran adaptar els metges els seus procediments quirúrgics actuals per a maximitzar-ne la qualitat de vida."

Les quatre proteïnes també suggereixen què passaria dins dels cossos dels pacients que han patit un xoc cardiogènic. Aquests pacients amb menys possibilitats de sobreviure tenien nivells elevats de tres proteïnes que participen en la insuficiència renal i hepàtica. També tenien quantitats reduïdes d'una proteïna anomenada IC1 -una proteïna antiinflamatòria que ajuda a protegir contra danys un cop es recupera el flux sanguini habitual després d'un atac de cor. Segons Sabidó, aquest coneixement es podria utilitzar per a crear una nova prova analítica els pròxims anys.

"Estem treballant amb el Professor Bayés de l'Hospital Germans Trias i Pujol per tal de dur a terme una prova pilot del test", explica. "Això generarà un prototip que també desenvoluparem a l'hospital, que hauria de ser prou informatiu per a classificar pacients i garantir que reben el millor tractament segons el seu risc."



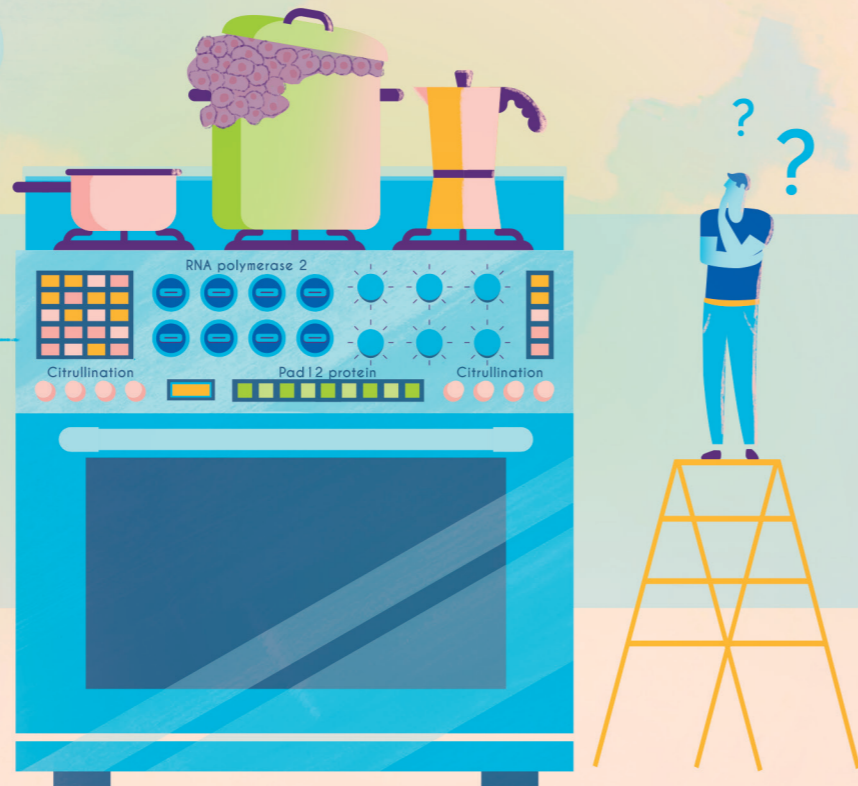
### ARTICLE DE REFERÈNCIA:

Rueda F, Borràs E, García-García C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Harjola VP, Cediel G, Lassus J, Tarvasmäki T, Mebazaa A, Sabidó E, Bayés-Genís A. "Protein-based cardiogenic shock patient classifier." *Eur Heart J*, 2019 Aug 21;40(32):2684-2694. doi: 10.1093/eurheartj/ehz294.

03

## APAGAR EL FOC DEL CÀNCER

Com abordar el creixement desbocat de tumors sense danyar cap cèl·lula sana



A tots ens ha passat que hem tingut massa elements culinaris alhora als fogons. La salsa es pot anar fent a foc lent, però la pasta ja ha acabat de bullir. La solució és fàcil: simplement apaguem el foc de la cassola afectada i deixem la resta que vagi fent.

En biologia, les coses són una mica més difícils. Els càncers, com les cassoles que han bullit massa, són hiperactius fins al punt de ser perillosos. Però a diferència dels fogons d'una cuina, no tenim un accés fàcil als seus mecanismes de control.

Molts tractaments per al càncer s'adrecen a processos que són hiperactius en cèl·lules cancerígenes tot fent-les créixer sense control. Però aquests mateixos processos també són força importants en cèl·lules normals. Si simplement ho apaguem tot, es poden produir efectes secundaris seriosos deguts a la supressió d'aquests processos en teixits sans.

Gràcies al nou treball de la Dra. Priyanka Sharma i el Dr. Miguel Beato del Centre de Regulació Genòmica a Barcelona, juntament amb un equip de col·laboradors internacionals, ara podem comprendre millor com orientar de forma específica el creixement desbocat de tumors sense córrer el risc de danyar cap cèl·lula sana.

Els gens que indiquen a les cèl·lules que proliferin solen estar molt controlats, assegurant-se que les noves cèl·lules es creen només quan i on es necessiten. La resta del temps, la maquinària de lectura dels gens (coneguda com a ARN polimerasa II) es manté en un estat de pausa -una mica com es manté una paella cuinant a foc lent- a punt per a activar-se a una velocitat constant i controlada.

Sharma i Beato han descobert que una proteïna anomenada PAD12 de les cèl·lules cancerígenes activa un interruptor químic d'ARN polimerasa II a través d'un procés conegut com a citrullinació. Això provoca la hipe-

ractivació dels gens implicats en la proliferació, apujant el "foc" i fent que les cèl·lules es multipliquin fora de control com en un pot amb aigua bullent.

"Inicialment, vam trobar citrullinació activa en el càncer de mama, però també predomina en els tumors d'ovaris, pulmó i estómac", diu Sharma.

Ara bé, tot i que és possible apagar la citrullinació com una forma potencial de tractar el càncer, cal fer-ho amb molta cura. Mentre un dels efectes del procés de citrullinació és iniciar la proliferació de cèl·lules cancerígenes, aquest procés també té molts efectes beneficiosos coneguts en el cos -per exemple, protegeix contra el càncer d'intestí- i probablement molts d'altres que encara es desconeixen.

"Hem identificat un objectiu molt específic en una de les proteïnes implicades en la citrullinació, que sembla que controla el "detonant" que provoca l'activitat dels gens", diu Sharma. "Comprendre exactament com el PAD12 i l'ARN polimerasa treballen junts per activar els gens en els tumors ens podria ajudar a desenvolupar fàrmacs més precisos que alentissin de forma específica la ràpida proliferació de cèl·lules cancerígenes mentre es mantenen intactes les cèl·lules sanes, duent-nos cap a teràpies molt més precises amb menys efectes secundaris."



### ARTÍCULO DE REFERÈNCIA:

Sharma P, Lioutas A, Fernandez-Fuentes N, Quilez J, Carbonell-Caballero J, Wright RHG, Di Vona C, Le Dily F, Schüller R, Eick D, Oliva B, Beato M. "Arginine Citrullination at the C-Terminal Domain Controls RNA Polymerase II Transcription." Mol Cell, 2019 Jan 3;73(1):84-96. e7. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.016.

## ENDEVINA LA CANÇÓ: IDENTIFICANT MODIFICACIONS EN L'ARN

EpiNano és un algoritme d'aprenentatge automàtic per identificar modificacions de l'ARN

Imagineu-vos l'ADN com una gran partitura d'orquestra que conté totes les instruccions genètiques necessàries per a crear la música de la vida.

La partitura original és preciosa i es pot fer malbé fàcilment; per tant, per tal que una cèl·lula "toqui" un gen en concret, les "notes" es copien dins l'ARN -una molècula més d'un sol ús que pot ser fàcilment alterada si la cèl·lula necessita improvisar i adaptar la simfonia.

L'ARN està escrit amb només quatre "notes" químiques, o bases: A (adenina), C (citosina), G (guanina) i U (uracil). L'ordre d'aquestes bases produeix la "melodia" genètica bàsica, però cadascuna pot ser modificada subtilment, com quan una nota musical es fa més greu o més aguda, i canvia la manera en què es toca.

La Dra. Eva Maria Novoa, del Centre de Regulació Genòmica (CRG), se centra en una modificació particular de l'ARN anomenada m6A, generada quan una etiqueta química amb el nom de grup metil s'adhereix a l'adenina (A). Tot i ser un petit canvi, és una part essencial de la simfonia de la vida.

"També t'hauries de preguntar què no fa el m6A!", riu Novoa, i explica que sembla que estigui implicat en tot, des de dir a les cèl·lules quina tasca han de fer fins a controlar el nostre rellotge biològic.

"La modificació d'A a m6A sembla ser important quan es tracta de regular processos des del nivell d'una cèl·lula individual fins a tot l'organisme."

Si bé el canvi entre A i m6A és clarament essencial per a les funcions normals de les cèl·lules, ara mateix ens manquen mètodes precisos per a detectar-les i mesurar-les de manera fiable al nivell de molècules d'ARN individuals.

Novoa i el seu equip han ideat una nova eina, una mena de Shazam per a l'ARN, que pot identificar bases modificades en l'ARN extret de cèl·lules vives.

De forma semblant a identificar una cançó a partir de les seves ones sonores, el seu plantejament consisteix a treure l'ARN d'un petit forat d'una membrana carregada elèctricament, utilitzant fluctuacions del corrent elèctric per a generar un patró distintiu.

Les característiques clau d'aquests patrons s'inclouen després en un programa informàtic (algoritme) que els compara amb el senyal procedent d'una secció idèntica però sense modificar d'ARN per tal de veure quines "notes" han estat alterades. "Vam poder veure que, quan hi havia una alteració a l'ARN, l'algoritme d'interpretació ens donava un missatge d'error perquè no podia relacionar les dues seqüències", diu Novoa.

En veure que aquests "errors" eren realment un senyal important, Novoa i el seu equip van idear un algoritme d'aprenentatge automàtic anomenat EpiNano. Aquest algoritme es va entrenar inicialment en seqüències d'ARN sintètiques -amb i sense modificacions de m6A- que van ser dissenyades i creades al laboratori.

Després, l'equip va provar-lo en l'ARN extret de cèl·lules de llevat vives.

EpiNano no només va identificar moltes modificacions de m6A conegudes de l'ARN de llevat, sinó que a més va identificar-ne moltes d'altres desconegudes fins aleshores.

Ara, Novoa i el seu equip estan comparant els resultats d'EpiNano amb altres mètodes seqüencials d'ARN -i utilitzant el mateix mètode per a elaborar altres modificacions d'ARN amb funcions biològiques actualment desconegudes- per a obtenir una imatge completa de com aquestes modificacions canvien la simfonia de la vida.

### ARTÍCLE DE REFERÈNCIA:

Liu H, Begik O, Lucas MC, Ramirez JM, Mason CE, Wiener D, Schwartz S, Mattick JS, Smith MA, Novoa EM.

"Accurate detection of m6A RNA modifications in native RNA sequences."

Nat Commun, 2019 Sep 9;10(1):4079. doi: 10.1038/s41467-019-11713-9.



## ELS DETECTIUS DE LA MUTACIÓ: COM TROBAR ELS GENS DEFECTUOSOS QUE PROVOQUEN EL CÀNCER

Com trobar el vertader culpable del càncer de cada pacient i escollir la millor manera de superar-lo

Ser detectiu de càncers és simplement molt més fàcil. De la mateixa manera que el famós Sherlock Holmes podia deduir que un sospitós treballa al port basant-se en un patró de durícies a les mans, els oncòlegs poden deduir avui dia l'origen de canvis genètics que impulsen el creixement del càncer gràcies als nous resultats del Dr. Ivo Gut i els seus col·legues del Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica, part del Centre de Regulació Genòmica.

Sherlock Holmes podia tenir rigorosament classificats 140 tipus diferents de cendra de cigarretes en les seves enquestes per a lluitar contra el crim, però Gut i el seu equip han catalogat 45 milions d'alteracions genètiques (mutacions), de les quals 1,2 milions són compartides entre, com a mínim, dos pacients en 37 tipus diferents de tumors.

Aquesta "base de dades criminal" per càncers pot proporcionar pistes importants sobre la causa d'una malaltia d'un pacient en concret i el millor tractament possible.

"La llum ultraviolada produeix una classe específica de mutacions que es troben en melanomes de la pell, mentre que altres tipus de càncers tenen el seu propi conjunt distintiu de mutacions", explica Gut, i assenyala que els tumors esofàgics (de gola) tenen canvis genètics que es podrien vincular amb el reflux de l'àcid estomacal -principal sospitós de provocar la malaltia. "Fins i tot els càncers en diferents parts del cos poden semblar diferents, però els càncers d'ovaris i de pit comparteixen el mateix tipus de mutacions en pacients amb algunes causes comunes", afegeix.

No obstant això -com en la majoria de novel·les de detectius- els professionals clínics encara necessiten conèixer les pistes falses. Al voltant d'un 10 per cent de càncers només es diagnostiquen a partir de tumors secundaris que s'han escampat pel cos, mentre que els tumors primaris inicials continuen ocults.

"De vegades, els metges només passen per davant del tumor primari. I de vegades, aquest primari ja no hi és", diu Gut. Saber que el veritable culpable -el Moriarty entre bastidors- pot ser a qualsevol lloc, pot ajudar a assegurar que aquests pacients reben un diagnòstic més precís i el tractament més adequat per a la seva malaltia.

Amb aquests coneixements, els professionals clínics poden trobar el vertader culpable darrere del càncer de cada pacient i escollir la millor

manera de superar-lo. Per exemple, alguns podrien respondre millor a la immunoteràpia que a la quimioteràpia, depenent de les alteracions genètiques subjacents que causen el creixement del tumor. I trobar l'autèntic dolent significa lluitar contra la malaltia en la seva font primària, fins i tot si és tot un mestre de la disfressa.

"Si tens un sistema de classificació basat en el maquillatge genètic del càncer, aleshores podem dir que originàriament sortia del fetge o d'un altre lloc així", explica Gut. "Després pots decidir si examines aquest òrgan o si has de tractar també el càncer primari."

Amb aquesta nova informació, els metges del càncer d'avui en dia tenen una millor oportunitat de donar un final feliç a la història de cada pacient com mai abans.

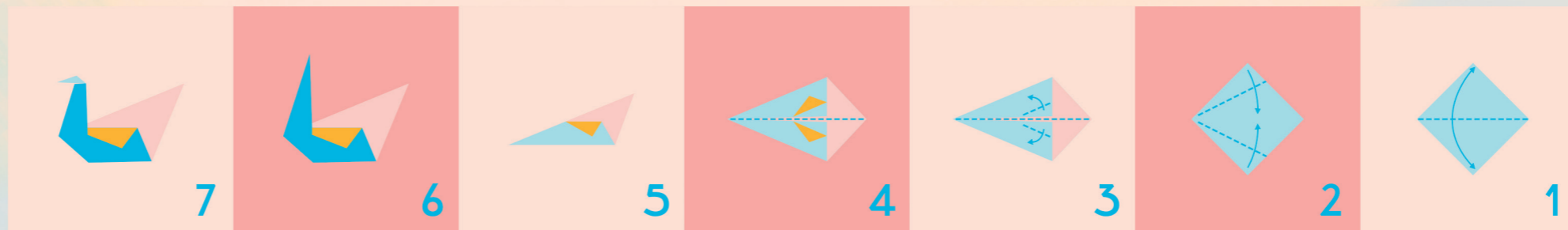


### ARTÍCLE DE REFERÈNCIA:

Miranda D. Stobbe, Gian A. Thun, Andrea Diéguez-Docampo, Meritxell Oliva, Justin P. Whalley, Emanuele Raineri, Ivo G. Gut. "Recurrent somatic mutations reveal new insights into consequences of mutagenic processes in cancer." Plos Computational Biology, November 25, 2019, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007496>



8



06

## DESXIFRANT L'ORIGAMI DE LA VIDA

Si una proteïna no es plega correctament, pot perjudicar seriosament la teva salut

En origami, l'art japonès de plegar paper, es creen intricades formes tridimensionals, com grues o granotes, arrugant i plegant amb precisió un full de paper bidimensional tot seguint una sèrie d'instruccions.

De forma semblant, l'ADN codifica instruccions que s'adrecen a la construcció de proteïnes tridimensionals a partir de llargues cadenes de blocs de construcció (coneguts com a aminoàcids) en una mena d'origami biològic. Aquestes cadenes de proteïnes es pleguen en diferents estructures independents segons una seqüència subjacent d'aminoàcids i les interaccions químiques entre elles, creant així una gran diversitat de proteïnes de tota mena de formes i mides.

Però, a diferència de la tècnica de l'origami, les estructures resultants no són només atractives estèticament. La forma d'una proteïna en determina la funció; ja sigui lluitar contra una infecció, portar un missatge, descompondre nutrients o construir estructures corporals. Si una proteïna no està plegada correctament, no pot fer la seva feina de manera apropiada: una arruga mal col·locada en una grua d'origami pot retre un resultat frustrant, però un plec tort en una proteïna pot danyar seriosament la teva salut.

El procés tradicional per resoldre les estructures tridimensionals de proteïnes és costosa, una pèrdua de temps i difícil en molts casos. De resultes d'això, hi ha milers de famílies de proteïnes de les quals encara en desconexem les estructures. Això inclou algunes proteïnes "desordenades", que no formen part d'una única estructura definida.

Per a resoldre aquesta qüestió, el Dr. Jörn Schmiedel i el Dr. Ben Lehner, del Centre de Regulació Genòmica a Barcelona, han desenvolupat un mètode per a elaborar una estructura de proteïnes analitzant els resultats de canvis ordenats sistemàtics (mutacions) en la seqüència d'aminoàcids subjacent. El seu mètode -conegut com a exploració mutacional profunda (DMS o *deep mutational scanning*)- implica canviar tots els aminoàcids, tant individuals com en parelles, per cadascuna de les altres 19 possibilitats, per tal de veure com aquest canvi altera el bon funcionament de la proteïna.

Un exemple és l'anomenat pont salí, que passa quan un aminoàcid carregat positivament i un altre carregat negativament es troben en una estructura tridimensional. Les càrregues oposades s'atrauen, unint entre si els dos aminoàcids i ajudant la proteïna a plegar-se correctament.

Si la càrrega d'un dels aminoàcids s'inverteix, hi haurà dues càrregues negatives o dues càrregues positives. En lloc d'atraure's i d'unir les parts de la proteïna, els aminoàcids s'allunyen un de l'altre, com si intentessin forçar dos pols positius d'un imant. Això pot tenir un efecte significatiu en la forma i la funció de la proteïna. "En lloc de formar un pont salí, els dos aminoàcids es repel·leixen, trencant l'estructura i fent que la proteïna sigui menys bona en la seva feina", diu Schmiedel. "No obstant això, si es muten els dos aminoàcids per a revertir-ne les càrregues, l'enllaç i l'estructura correcta es podrà restaurar."

Mitjançant la creació de diferents patrons de compensació de canvis i comparant-ne els efectes sobre les proteïnes resultants, la tècnica revela quines parts estan juntes a l'espai tridimensional.

Per primera vegada, aquesta nova tècnica permet als investigadors desxifrar les estructures de les proteïnes mentre desenvolupen les seves tasques regulars dins de les cèl·lules vives, quelcom impossible amb mètodes precedents. Analitzant detalladament els efectes de milers de combinacions mutacionals sobre el plegament de proteïnes, Schmiedel i Lehner estan començant a entendre les regles d'aquest complex origami biològic.



### ARTÍCLE DE REFERÈNCIA:

Jörn M. Schmiedel & Ben Lehner.

"Determining protein structures using deep mutagenesis."

Nature Genetics, 51:1177-1186 (2019).



07

## HORA D'ALINEAR

“L'arbre familiar” més detallat fins ara de la vida a la Terra

A molts de nosaltres ens fascinen els nostres avantpassats. Hi ha llocs web que es dediquen íntegrament a ajudar persones a submergir-se en el seu passat, buscant avantpassats enigmàtics o relacions deshonestes que comparteixin les nostres arrels. El fet de trobar característiques comunes i diferències clau-ens ajuda a entendre la nostra pròpia identitat i com hem arribat fins aquí. En lloc de centrar-se en una família, els biòlegs intenten fer quelcom de semblant amb les relacions entre humans i tota la resta de coses que viuen a la terra. Gràcies als avenços en seqüenciació d'ADN, tenim més informació que abans sobre els gens d'aquestes relacions llunyanes. Els investigadors confien en programes informàtics (algoritmes) per alinear

i comparar diversos gens o proteïnes (les molècules biològiques codificades per gens). L'acumulació de seqüències a partir de diferents espècies i la recerca de regions que són idèntiques o similars revelen les relacions evolutives entre espècies. Per exemple, els nostres familiars més recents, com els ximpanzés o altres mamífers, comparteixen més semblances amb les nostres pròpies espècies, mentre que tenim menys en comú amb vincles més llunyans, com ara bacteris, fongs i plantes.

Els algoritmes actuals es basen en la coincidència de seqüències més llargues de gens similars o proteïnes primer i, després, en anar aparellant progressivament fragments més petits. Ara bé, encara que aquest mètode funciona correctament en bases de dades de fins a 200.000 seqüències diferents, simplement no pot fer front al creixement explosiu de dades que surten actualment de màquines de seqüenciació de tot el món.

El Dr. Cedric Notredame i el seu equip del Centre de Regulació Genòmica a Barcelona han ideat un nou mètode per resoldre aquest repte. En comptes de fer coincidir en primer lloc l'ADN més llarg i més semblant, comencen alineant les seqüències menys relacionades. La nova tècnica permet a Notredame i al seu equip alinear fins a 1,5 milions o més de seqüències diferents de moltes espècies a una velocitat més gran, amb més precisió i eficiència que mai no s'havia assolit a aquesta escala. “En un PC convencional, com els que s'utilitzen per a jugar a videojocs, el nostre algoritme tardaria unes cinc hores a processar un milió de bases de dades individuals en el mode més ràpid i unes vint hores en un mode més precís i lent”, diu Notredame. Per contra, cap dels mètodes estàndard que va provar l'equip va ser capaç de fer coincidir tants ADN alhora.

La nova tècnica ha permès a l'equip dibuixar “l'arbre familiar” més detallat fins ara de la vida a la Terra, revelant nous detalls sobre els complexos recorreguts evolutius que algunes espècies van emprendre des de la primera cèl·lula fins avui. Rastrear l'arbre de la vida des de les seves arrels ja és fascinant, però els beneficis addicionals de ser capaços de comparar seqüències a aquesta escala sense precedents són immensos.

Notredame espera que el seu algoritme obrirà nous camins a la recerca posant llum en semblances i diferències abans desconegudes entre espècies.

Una de les aplicacions és en la conservació, que aclareix què hauria passat en espècies desaparegudes fa molt de temps les petjades de les quals només es troben en genomes dels seus descendents actuals. “Saber quins gens han estat preservats o perduts en el temps, especialment en extincions massives anteriors, ens portarà cap a accions de preservació que es poden prendre a nivell global”, diu.

També hi ha usos importants en medicina. Per exemple, la identificació de gens o proteïnes que s'han preservat en totes les espècies vives podria ser útil per a predir si un fàrmac dissenyat per a dirigir una proteïna en bacteris o paràsits també podria actuar en humans i causar efectes secundaris.

La tècnica també es podria utilitzar per a comparar seqüències a partir de diferents soques de virus. Un exemple podria ser els centenars de coronavirus existents, dels quals l'actual COVID-19 només n'és un. Aquesta informació ajudaria els investigadors a predir quins virus tenen més probabilitats de saltar entre animals i humans, fet que podria provocar una altra pandèmia en el futur.



### ARTÍCLE DE REFERÈNCIA:

Garriga E, Di Tommaso P, Magis C et al. “Large multiple sequence alignments with a root-to-leaf regressive method.” Nat Biotechnol 37, 1466–1470 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0333-6>

## RECERCA I SERVEIS CIENTÍFICS

L'ampli ventall de temàtiques, enfocaments i tecnologies al CRG permet abordar un ampli espectre d'aspectes fonamentals en ciències de la vida i la biomedicina. La recerca al CRG s'organitza en quatre àrees principals: regulació gènica; cèl·lules mare i càncer; biologia cel·lular i del desenvolupament; bioinformàtica i genòmica; i biologia de sistemes. Des de l'1 de juliol de 2015, el Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG) és part d'aquesta estructura de recerca.



### BIOINFORMÀTICA I GENÒMICA

Coordinador: **Roderic Guigó**

Els avenços científics més destacats del programa al 2019 inclouen el desenvolupament de Nextflow, que permet fluxos de treball científics escalables i reproduïbles mitjançant virtualitzadors de programari. Nextflow s'ha convertit en un dels llenguatges específics de domini més populars,

àmpliament utilitzats a tot el món. D'altres avenços destacables són el desenvolupament de mètodes que permeten construir per primera vegada alineacions molt grans, de més d'un milió de seqüències; la creació d'un mapa genòmic 3D per a investigar els mecanismes genètics associats al desenvolupament de la diabetis tipus 2; l'anàlisi de dades que suggereixen que la separació de fases impulsa la inactivació del cromosoma X; i el descobriment de casos d'empalmament autoregulator unit al deteriorament mediat sense sentit (NMD) de l'ARNm.

El nostre programa també ha invertit molts esforços en la seqüenciació de totes les espècies eucariotes que viuen als països catalans, una part de l'*Earth Biogenome Project* (<https://www.scb.cat/biogenoma/>). Diversos grups del programa participen en diversos projectes genòmics a gran escala, com ara ENCODE, GTEx, PanCancer, 15K, F1K, WebOfLife, IASIS, Human Cell Atlas i FAANG, entre d'altres.

El programa ha continuat desplegant i donant suport a l'Arxiu Europeu Genoma-Fenoma (EGA) en col·laboració amb l'Institut Europeu de Bioinformàtica (EBI). L'EGA és un *ELIXIR Core Data Resource* i una *ELIXIR Recommended Deposition Database*. És un dels Projectes Impulsors de la *Global Alliance for Genomics and Health* (GA4GH). L'EGA és també un dels demostradors pilot del *European Open Science Cloud* (EOSC).



### BIOLOGIA CEL·LULAR I DEL DESENVOLUPAMENT

Coordinador: **Vivek Malhotra**

La missió dels científics del programa de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament és descobrir els mecanismes de compartimentació cel·lular, divisió i organització de teixits. El departament compta amb Vivek Malhotra (mecanismes de secreció de proteïnes), Isabelle Vernos (dinàmica de microtúbuls i fusos mitòtics), Sebastian Maurer (localització de l'ARN citoplasmàtic), Verena Ruprecht (dinàmica cel·lular i dels teixits), Elvan Boke (biologia dels ovòcits i latència cel·lular) i Thomas Surrey (autoorganització intracel·lular). El nostre antic col·lega Jerome Solon ara és professor a Ikerbasque des de 2019, a l'Institut Biofisika de Bilbao. En Thomas Surrey, cap de grup sènior procedent del Francis Crick Institute de Londres, és

una figura capdavantera en el mecanisme de la dinàmica de microtúbuls i fusos mitòtics, i es va incorporar al nostre departament el novembre del 2019. Membres del nostre departament van publicar un nombre important d'articles destacats, dels quals n'hi ha un de particularment remarcable. Aquest article del laboratori de Malhotra, Chiritoiu *et al.*, *Dev Cell* (2019), descriu com la interleucina 1β, un component clau de la resposta inflammatòria, és secretada sense entrar en la via secretora convencional. La resposta proteica desplegada del reticle endoplasmàtic té una funció fonamental en la producció, la maduració i la secreció d'interleucina 1β i aquests descobriments podrien ajudar a controlar els processos inflamatoris. Vivek Malhotra va rebre un dels premis 2019 SGRF a l'Excel·lència Científica de la SciGenom Research Foundation a l'Índia. La investigació duta a terme per l'Elvan Boke està finançada per un dels prestigiosos ajuts *Starting Grant* del Consell Europeu de Recerca (ERC).



## REGULACIÓ GÈNICA, CÈL·LULES MARE I CÀNCER

Coordinador: **Juan Valcárcel**

La Sara Sdelci va arribar al programa el 2019, qui després de dur a terme una recerca postdoctoral capdavantera amb Stefan Kubicek, al Centre de Recerca de Medicina Molecular de Viena, va establir el seu grup al CRG per estudiar la interfície entre el metabolisme del càncer i les modificacions epigenètiques de la cromatina, una àrea molt prometedora tant per a comprendre els fonaments de les cèl·lules canceroses com per a identificar les noves vies terapèutiques en oncologia.

Dins del programa, s'han fet avenços importants el 2019 en dues línies principals: els mecanismes moleculars del control gènic i la regulació epigenètica de la pluripotència cel·lular. El progrés en regulació gènica va incloure nous mètodes analítics per a la detecció de la modificació del 6 metil en residus d'adenosina de l'ARN, importants per al camp emergent de l'epitranscriptòmica; la identificació de la citrulinació de l'arginina com

a modificació de l'ARN polimerasa II, important per a l'elongació de la transcripció; el descobriment del paper dels potenciadors transcripcionals aglomerats com a punts d'integració del VIH-1; nous coneixements sobre la funció de la cinasa DYRK1A en la neurogènesi, el càncer de pàncrees i la resposta als danys en l'ADN, i una llei d'escalament general que explica els efectes de les mutacions en els empalmaments alternatius (en col·laboració amb el Programa de Biologia de Sistemes).

Alguns dels avenços en biologia de cèl·lules mare van ser la identificació d'una funció de la metilació PRDM14 del regulador de l'ADN en la reprogramació epigenètica de cèl·lules germinals primordials en migració; l'establiment de la funció de la via de senyalització de la catenina Wnt/beta en el manteniment de l'estat epigenètic i l'homeòstasi de les cèl·lules mare; el descobriment d'una funció de l'enzim metabòlic AHCY en la proliferació de les cèl·lules mare mitjançant estratègies de captura de la cromatina i la identificació d'origens evasius de l'heterogeneïtat cel·lular que representen una barrera per a la reprogramació eficient de les cèl·lules.



## BIOLOGIA DE SISTEMES

Coordinador: **Ben Lehner**

Tot i la riquesa en dades, estructures i la comprensió mecanicista, desafortunadament som encara vergonyosament dolents en la predicció de la conducta de sistemes biològics. Al Programa de Biologia de Sistemes volem posar-hi remei i ser capaços de predir quantitativament com els sistemes biològics responen a les pertorbacions. El programa cobreix un ampli espectre de qüestions: des de la genètica i les xarxes de regulació gènica a la neurociència de sistemes i l'envelliment. Sota aquesta diversitat, tanmateix, hi ha l'objectiu comú de combinar la recol·lecció de dades sistemàtica i quantitativa amb models computacionals per arribar a una comprensió en profunditat dels processos biològics complexos per conèixer aquests processos responen a canvis en l'entorn i després de la mutació.

Algunes de les fites de 2019 inclouen el desenvolupament d'un nou mètode que empra la mutagènesi profunda per determinar les estructures 3D de les proteïnes (Lehner), l'elucidació dels orígens evolutius d'un programa regulatori complet actiu en els nostres cervells – microexons (Irimia), i la determinació de la xarxa de regulació gènica 'completa' d'un organisme (Serrano).

Aquest any, dos grups, el d'en Nick Stroustrup i el de l'Arnau Sebé-Pedrós, aconseguiren ajuts *Starting Grants* del Consell Europeu de Recerca (ERC), el que implica que el nombre total de grups al programa finançats per l'ERC és de 5 d'un total de 6 (!). Addicionalment, la Mara Dierssen i en Luis Serrano van aconseguir ajuts substancials dels Instituts de Salut (NIH) dels Estats Units i de la Fundació 'la Caixa', respectivament. Tot això ens ajuda a apropar-nos al nostre objectiu de fer del programa el centre líder a Europa per a la biologia quantitativa.



## SERVEIS CIENTIFICOTÈCNICS

Directora: **Mònica Morales**

El programa de Serveis Científicotècnics comprèn actualment set unitats i el Servei d'Histologia, que s'ha incorporat a la unitat d'Enginyeria de Teixits el

2019. Durant el 2019 i com a resposta a les necessitats dels nostres usuaris, hem desenvolupat i implementat les aplicacions següents:

- Transposó PiggyBac directament en embrions
- Mètode de reseqüenciació dirigida personalitzada que redueix el cost a un 25 % del cost inicial

- Generació i producció de transposasa Tn5 pròpia per utilitzar-la en la preparació de llibreries d'ARN amb poques entrades i per a les llibreries d'ADN genòmic
- Organoides hepàtics de cèl·lules mare de ratolins adults
- Diferenciació de cardiomiòcits de cèl·lules ES humanes i assaig de guspires de calci

L'abril de 2019 vam llançar Agendo, un nou programari de gestió de sol·licituds. Després de diverses fases de personalització, Agendo ha esdevingut el

canal de comunicació amb els usuaris i ofereix una solució integrada per al seguiment de sol·licituds, mostres i projectes entre centres.

També hem posat en marxa diversos grups de treball entre centres, amb la finalitat de promoure una major interacció dins del programa i d'assolir un nivell més alt d'integració. Aquests grups de treball tracten qüestions importants com el control de qualitat, la gestió de dades, l'establiment de directrius de servei envers les col·laboracions i la promoció de la visibilitat del Serveis Científicotècnics dins i fora del CRG.



## CNAG-CRG

Director: **Ivo Gut**

El 2019 vam completar el nostre desè any d'operacions. Enguany, hi ha hagut molts avenços i molts èxits:

1. La Plataforma d'Anàlisi de Genoma-Fenoma RD-Connect (GPAP) desenvolupada amb el finançament de la UE s'està utilitzant com a sistema seleccionat per a les dades dels projectes Solve-RD i el Projecte Conjunt Europeu de Malalties Rares, finançats per la UE. El 2019 vam superar les 10.000 entrades de pacients. Com a recurs recomanat per l'IRDiRC, té una funció important en la recerca i diagnòstic de malalties rares. S'ha estès a dades integrades sobre el càncer i dades de projectes sobre medicina personalitzada.

2. L'anàlisi de cèl·lules individuals va créixer notablement i ara processem desenes d'estudis per a col·laboradors interns i externs. Hem rebut alguns ajuts substancials per a l'anàlisi de cèl·lules individuals de la Comissió Europea i la Iniciativa Chan Zuckerberg per tal de treballar en l'estandardització de les tècniques d'anàlisi de cèl·lules individuals i per crear un atlas de cèl·lules individuals de pàncrees. El 2019 començà el projecte de l'ajut ERC Synergy BCLL@las, en què estem analitzant el llinatge de cèl·lules B i la leucèmia limfocítica crònica amb una resolució de cèl·lules individuals.

3. Es va completar la fase de B-Cast de seqüenciació de 300 gens diana en 10.000 pacients amb càncer de mama. A escala tècnica i organitzativa, va suposar un gran repte que, sens dubte, portarà a l'obtenció d'un dels conjunts de dades més valuoses en càncer de mama i que permetrà avançar en la comprensió d'aquesta malaltia tan comuna i perillosa.

4. Vam fer un bonic projecte d' anotació i assemblatge *de novo* de 500 soques bacterianes resistents *Carbapenem*. Amb una combinació de seqüenciació Illumina i Nanopore, vam aconseguir capturar els genomes bacterians sencers, inclosos els plàsmids que s'escapen d'una anàlisi només amb Illumina, fet que demostra com les nostres tecnologies es poden aplicar per a proporcionar informació que fins ara es desconeixia i que té impacte en la pràctica clínica.

El nostre projecte d'infraestructura EASI-Genomics finançat per la UE va començar i vam llançar les dues primeres convocatòries d'accés trans-

nacional. Es van seleccionar 32 projectes de la primera convocatòria, que actualment està gestionant la nostra infraestructura.

La inclusió d'un segon seqüenciador Illumina NovaSeq6000 i un Oxford Nanopore Gridlon a les nostres instal·lacions permet augmentar la nostra capacitat de seqüenciació de llarga i curta durada. Ara també estem certificats per seqüenciar amb Oxford Nanopore com a servei i avançar en l'acreditació clínica. A més, la nostra activitat ha continuat acostant-nos a la clínica com a suport de la medicina personalitzada.



## ARXIU EUROPEU DE GENOMES I FENOMES (EGA)

Cap d'Equip: **Arcadi Navarro**

L'Arxiu Europeu de Genomes i Fenomes (EGA) és un servei d'emmagatzematge permanent i intercanvi de tot tipus de dades genètiques i fenotípiques identificables personalment, procedents de projectes de recerca biomèdica. Les dades de l'EGA provenen de persones que n'autoritzen la seva publicació mitjançant acords de consentiment només per a un ús específic en recerca o per a investigadors que en facin un bon ús. L'EGA està gestionat de manera col·laborativa pel *European Bioinformatics Institute* (EBI), a Hinxton, Cambridge, Regne Unit, i pel Centre de Regulació Genòmica (CRG),

al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), a Barcelona. Va sorgir d'una necessitat global de combinar dos drets humans fonamentals; el dret de compartir dades genòmiques per tal de contribuir a millorar el coneixement i la salut, i el dret a la privacitat. Actualment, l'EGA és la base de dades que conté més estudis del món; ja que conté dades d'un milió de persones i més de 2.000 estudis d'arreu del món. En definitiva, podríem dir que l'EGA és "un custodi, un distribuïdor, però, sobretot, un promotor i accelerador de la recerca a tot el món", segons l'Arcadi Navarro, cap de l'equip EGA al CRG.

## NOVES INCORPORACIONS



### THOMAS SURREY

En Thomas es va doctorar en Bioquímica a la Universitat de Tübingen, a Alemanya. Després de passar tres anys com a investigador postdoctoral a la Universitat de Princeton, als EUA, va marxar a l'EMBL de Heidelberg, a Alemanya, primer com a investigador postdoctoral i *staff scientist* i més tard com a cap de grup i d'equip. L'any 2011, va marxar a Londres per a ocupar un lloc com a cap de grup sènior al Cancer Research UK del London Research Institute. Després de sis anys, va aconseguir una posició com a cap de grup sènior al nou The Francis Crick Institute, també a Londres, Regne Unit. L'octubre de 2019, en Thomas es va unir al Programa de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament com a Professor de Recerca ICREA i cap de grup sènior.

Un reconegut científic sènior, una destacada científica i un destacat científic, ambdós júnior, establiren els seus nous grups de recerca al CRG al 2019.

El laboratori de Surrey estudia com s'autoorganitza l'estructura interna de les cèl·lules i de quina manera les diferents parts de la bastida interna de la cèl·lula, el citoesquelet, treballen juntes per a formar diferents arquitectures i com canvien quan la cèl·lula es divideix o es diferencia. L'objectiu final és descobrir com es poden crear estructures biològiques complexes a partir de parts més petites i senzilles. En molts dels seus experiments, construeixen una miniversió del citoesquelet a partir d'un conjunt limitat de components purificats. Amb microscopis de fluorescència, anàlisis quantitatives i modelatge, poden escatir com els components del minicitoesquelet s'ajunten i s'organitzen ells mateixos en diferents estructures. Volen entendre de quina manera l'autoorganització d'aquestes bastides



### SARA SDELICI

La Sara és una científica italiana que va fer el seu doctorat a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), abans d'ocupar una plaça durant sis anys al Centre de Recerca de Medicina Molecular de l'Acadèmia Austríaca de Ciències (CeMM), a Àustria, primer com amb un ajut postdoctoral JDRF i més tard com a investigadora postdoctoral sènior. El gener del 2019, es va unir al Programa de Regulació Gènica, Cèl·lules Mare i Càncer del CRG com a cap de grup júnior.

El paper central del recablejat metabòlic durant la progressió del càncer és innegable, però el seu impacte sobre la remodelació de la cromatina, l'epigenètica i la transcripció genètica no ha estat gaire estudiat. Se sap que el metabolisme del càncer i la regulació epigenètica es poden influir entre si 1) augmentant o disminuint aquests metabòlits necessaris per a les modificacions epigenètiques de l'ADN i les histones, i 2) afavorint o reprimint l'expressió d'enzims metabòlics específics. A més, fins ara s'han descobert molt pocs exemples d'una interacció funcional entre

Tot combinant enfocaments des de l'enginyeria, la química i la biologia, pretenen descobrir els principis de disseny que fonamenten l'ordre i la mecànica intracel·lulars, i revelar noves informacions sobre les propietats físiques fonamentals de les cèl·lules vives.

els enzims metabòlics i la cromatina. Recentment, l'evidència que l'acumulació de metabòlits en compartiments subcel·lulars pot orquestrar processos cel·lulars específics està substituint l'antiga creença que els metabòlits només es difonen a la cèl·lula per tal de ser utilitzats si és necessari.

En línia amb aquesta hipòtesi, el laboratori de Sdelci investiga si els enzims que hi ha dins del metabolisme del càncer influeixen directament la remodelació de la cromatina, la regulació epigenètica i la transcripció genètica mitjançant la localització dins l'entorn de la cromatina i la influència de la concentració *in loco* de metabòlits. Per a resoldre aquesta qüestió, l'equip aplica una estratègia funcional sobre la cromatina que van desenvolupar i integrar amb tècniques capdavanteres i enfocaments centrats en el genoma. Per això, identificaran noves vulnerabilitats a atacar, de les cèl·lules cancerígenes, i descobriran els principis bàsics de la interacció entre l'escenari epigenètic i el metabolisme del càncer.



## ARNAU SEBÉ-PEDRÓS

Després d'obtenir el seu doctorat en Genètica a la Universitat de Barcelona (UB), l'Arnau va ocupar durant tres anys una plaça com a investigador associat a l'Institut de Biologia Evolutiva (CSIC-UPF), a Espanya. Després d'aquest període, va estar durant quatre anys al Weizmann Institute of Science (WIS), a Israel, com a investigador postdoctoral EMBO/WIS. El gener del 2019, Arnau Sebé-Pedrós es va unir al Programa de Biologia de Sistemes del CRG com a cap de grup júnior.

En biologia, una qüestió fonamental és com els diferents tipus de cèl·lules que s'observen en un organisme multicel·lular es codifiquen mitjançant una seqüència única de genomes, i quins mecanismes de regulació de genomes orquestren el desenvolupament i el manteniment de programes transcripcionals de tipus de cèl·lules específics. Això no obstant, la diversitat i la dinàmica evolutiva dels programes d'aquests tipus de cèl·lules continuen gairebé inexplorades més enllà de teixits seleccionats en unes quantes espècies. De forma semblant, se'n sap poca cosa de l'emergència de mecanismes reguladors de genomes complexos que suporten programes de tipus de cèl·lules específics i memòria cel·lular, per exemple, l'organització espacial del genoma i les modificacions repressives de la cromatina.

En els darrers anys, el desenvolupament de tecnologies genòmiques funcionals avançades ha revolucionat l'estudi dels tipus de cèl·lules i la regulació genòmica, fins i tot en la resolució de cèl·lula única. Això obre la

porta a l'anàlisi comparativa de la regulació genòmica en espècies que representen diferents nivells de complexitat biològica: des de la diferenciació temporal unicel·lular i els comportaments multicel·lulars simples (per exemple, en algunes eucariotes protistes), passant per conjunts de tipus de cèl·lules integrades i limitadament diversificades (per exemple, en animals d'evolució primerenca) i fins a organismes amb teixit elaborat i organització corporal (per exemple, animals bilateris).

Al laboratori de Sebé-Pedrós, combinen tecnologies de genòmica unicel·lular i epigenòmica d'alt rendiment amb mètodes informàtics avançats per tal de dissectionar programes de tipus de cèl·lules i arquitectures reguladores del genoma en sistemes diferents filogenèticament. L'anàlisi comparativa d'aquestes dades ens permet (i) traçar l'evolució dels mecanismes reguladors del genoma i els tipus de cèl·lules, (ii) identificar principis compartits en la funció genòmica, i (iii) reconstruir innovacions reguladores vinculades a transicions principals, com l'origen de les cèl·lules eucariotes o l'emergència d'organismes multicel·lulars.

## PREMIS



**Premi EJE&CON al Talent sense Gènere (categoria Institucions)**  
CRG



**Premi a l'Excel·lència en Ciència 2019 SGRF, Fundació de Recerca SciGenom (Índia)**  
Vivek Malhotra



**Medalla de Plata, Col·legi de Metges de Cantabria**  
Mara Diersen



**Leadership Award for Women Revolution**  
Mara Diersen

## INVESTIGADORS/ES ERC AL CRG



### STARTING GRANTS



**Manuel Irimia**



**Arnau Sebé-Pedrós**



**Elvan Boke**



**Nicholas Stroustrup**



**Gian G. Tartaglia**



**Sara Sdelci**



### CONSOLIDATOR GRANTS



**Ben  
Lehner**

### ADVANCED GRANTS



**Jorge  
Ferrer**



**Juan  
Valcárcel**



**Luis  
Serrano**

### SYNERGY GRANTS



**Miguel  
Beato**



**Marc A.  
Marti-  
Renom**



**Thomas  
Graf**



**Ivo Gut**



**Guillaume  
Filion**



**Holger  
Heyn**

### PROOF OF CONCEPT GRANTS



**Juan  
Valcárcel**



**Luis  
Serrano**

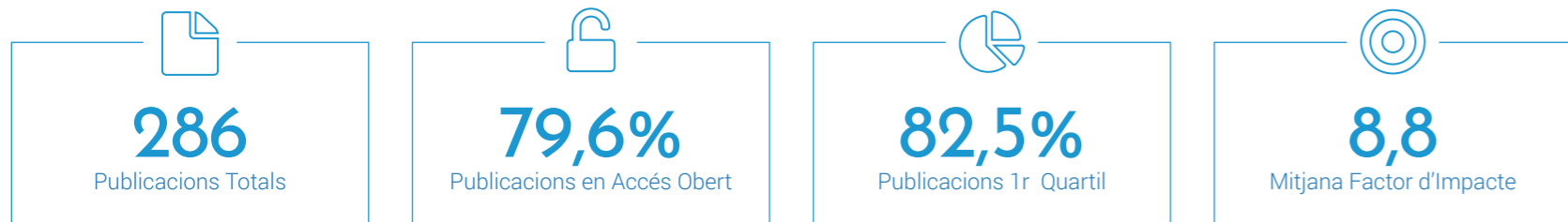


**Miguel  
Beato**

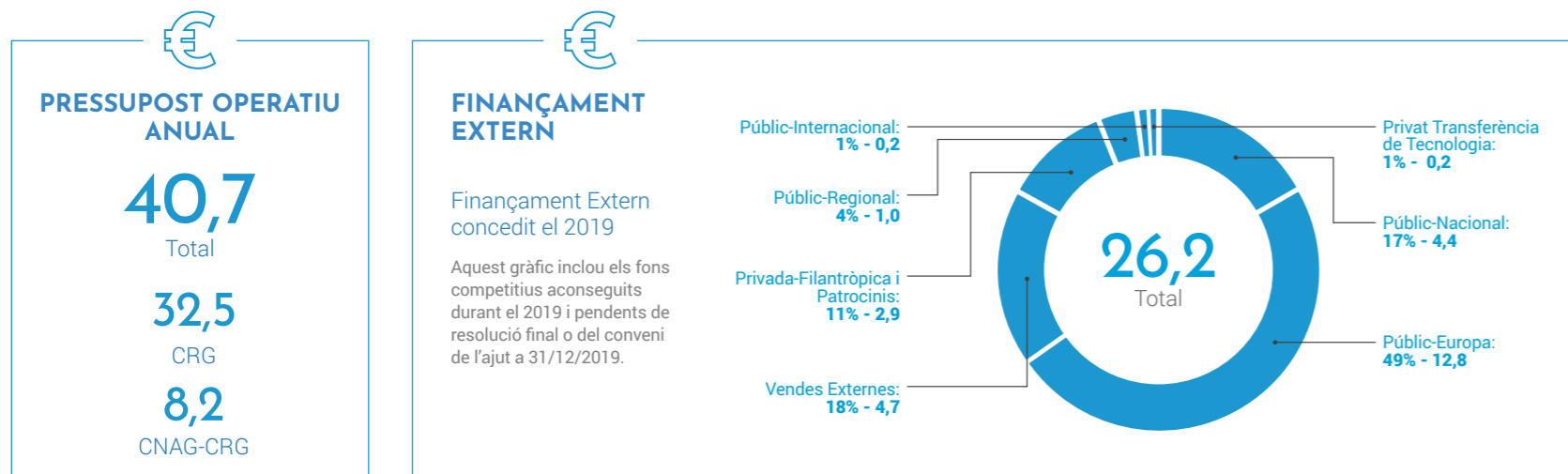
## DADES I XIFRES (\*)

(\*) Nota: Les dades globals inclouen les dades del CNAG-CRG.  
El CNAG-CRG forma part del CRG des de l'1 de juliol de 2015.

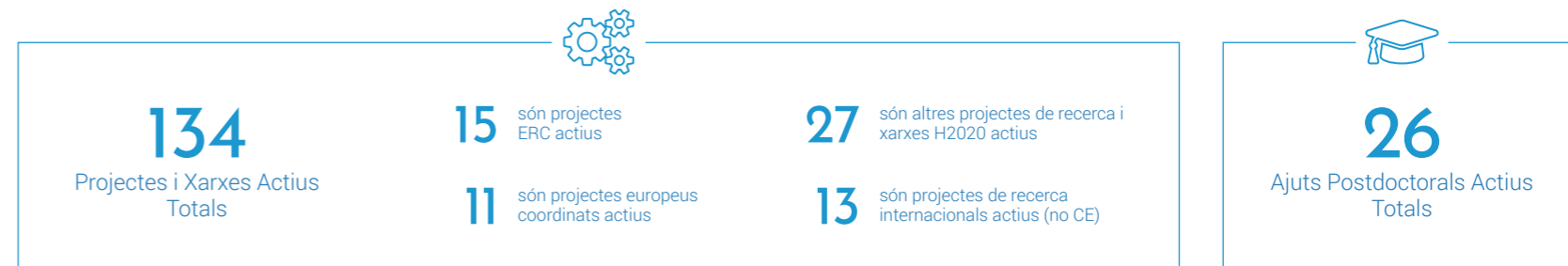
## PUBLICACIONS



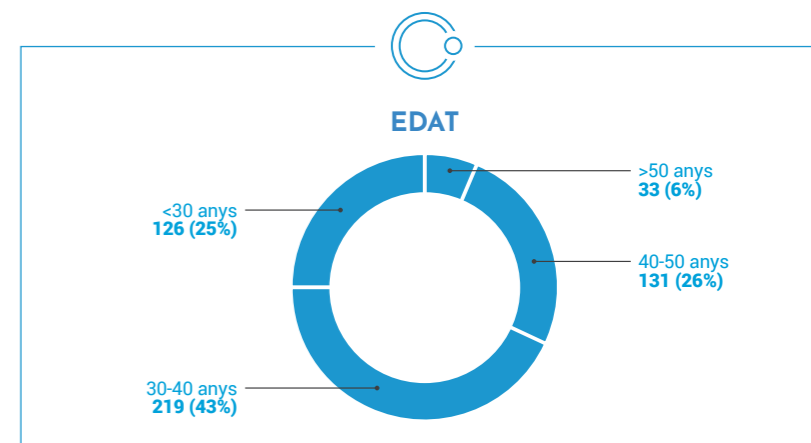
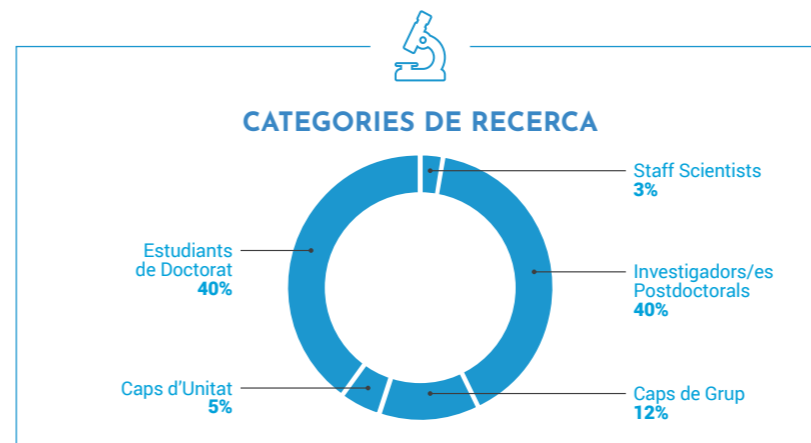
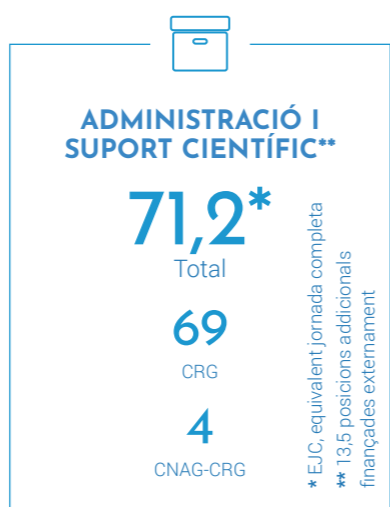
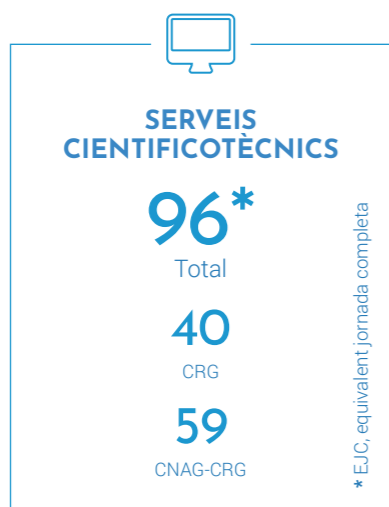
## FINANÇAMENT (M€)



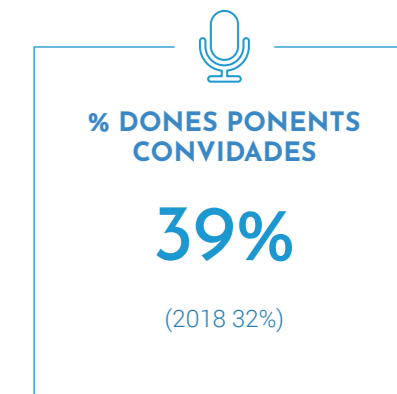
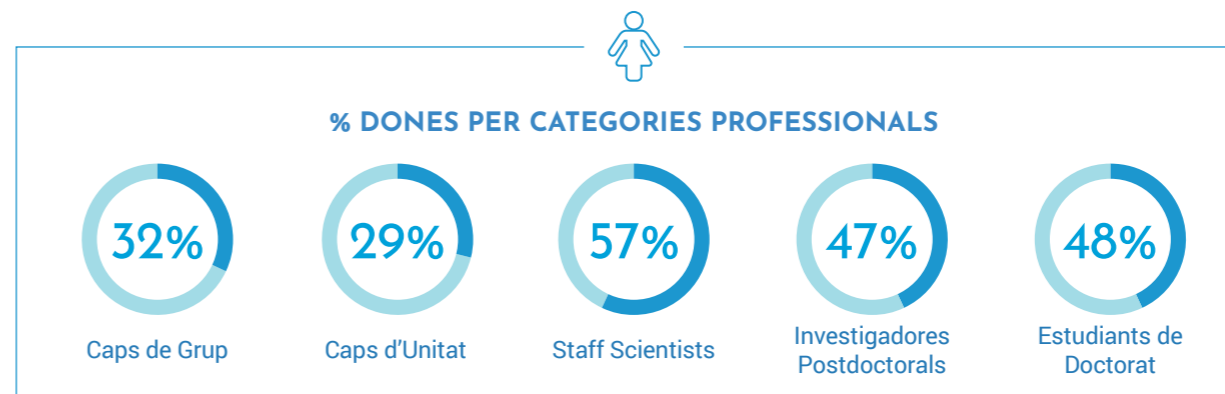
## PROJECTES

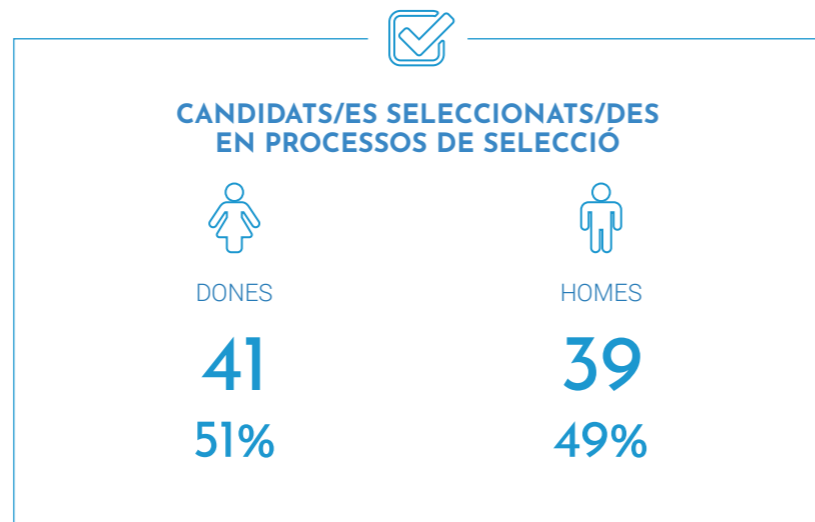
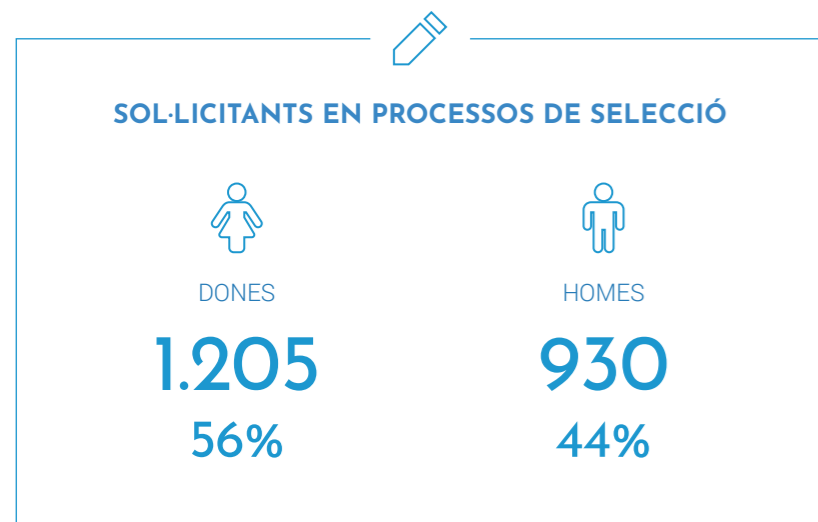


## PERSONAL

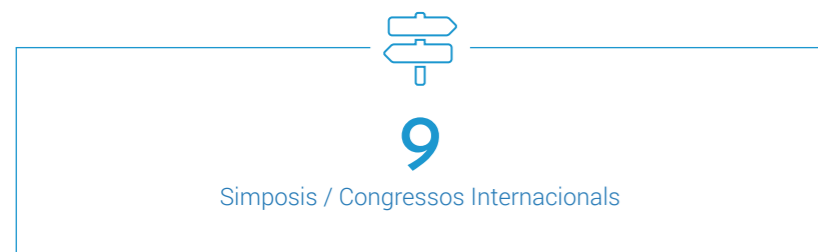


## GÈNERE

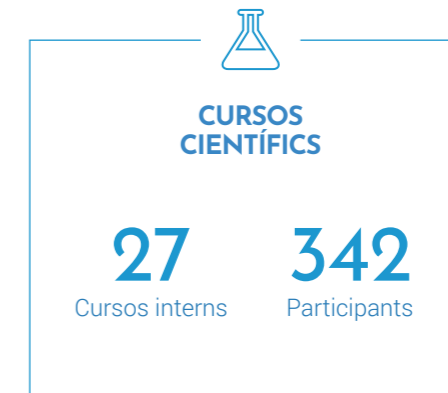




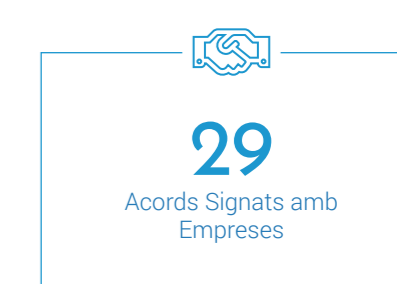
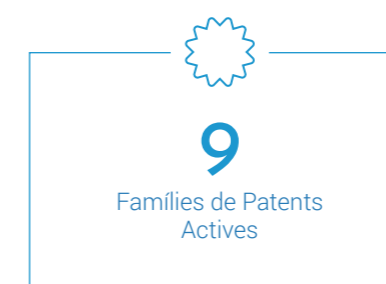
## ESDEVENIMENTS



## FORMACIÓ AVANÇADA

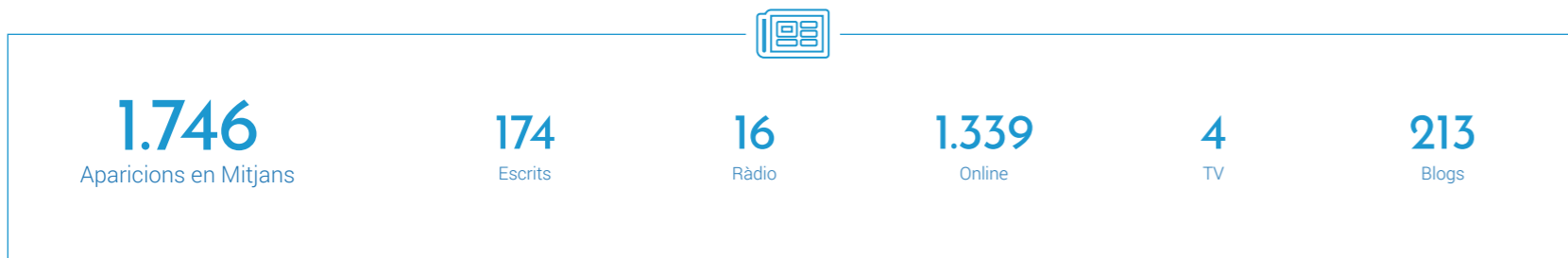


## DESENVOLUPAMENT DE TECNOLOGIA I NEGOCI

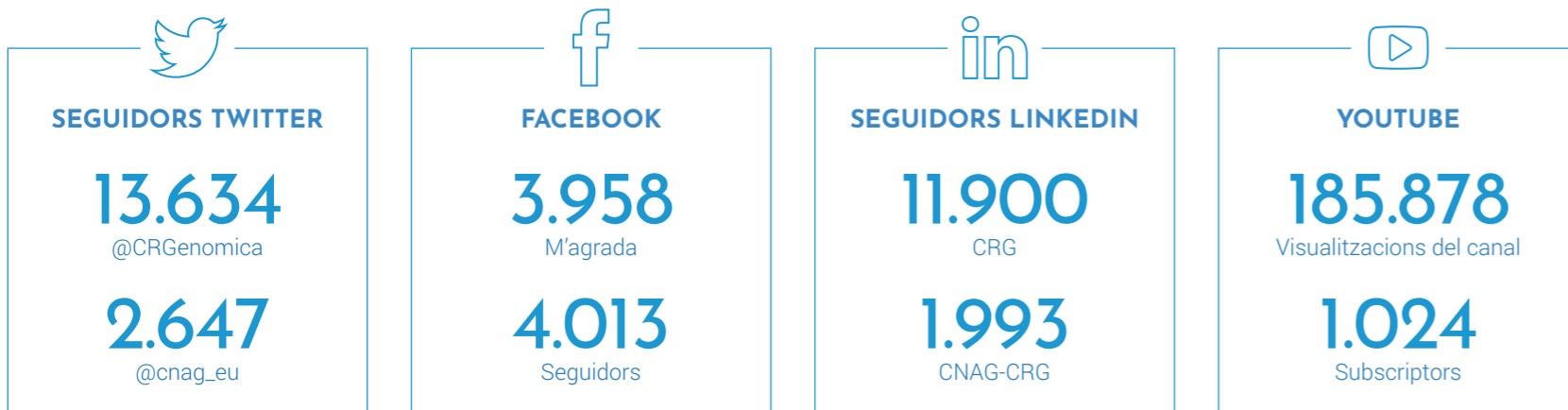


## COMUNICACIÓ, DIVULGACIÓ I EDUCACIÓ CIENTÍFIQUES

### Relacions amb els Mitjans



### Xarxes Socials (a 31 de desembre de 2019)

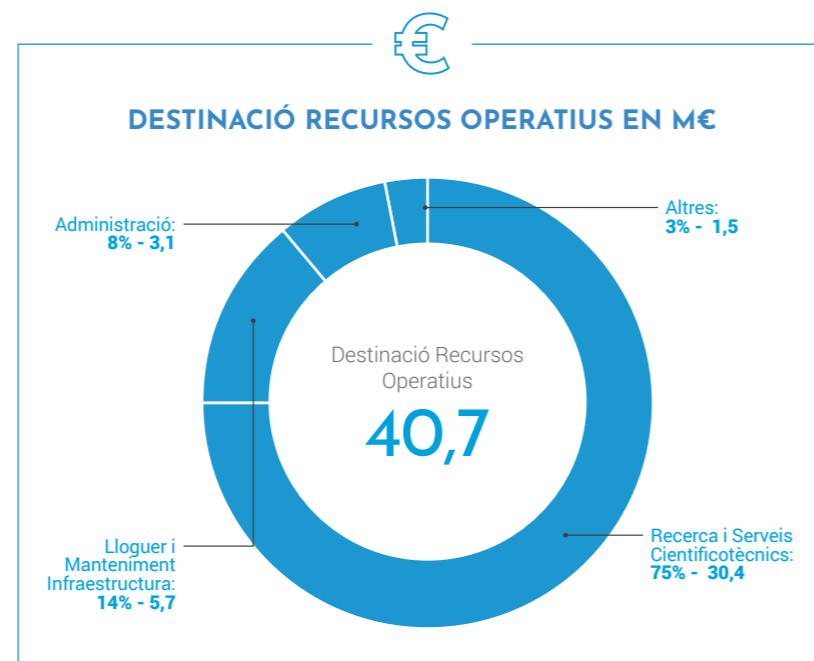
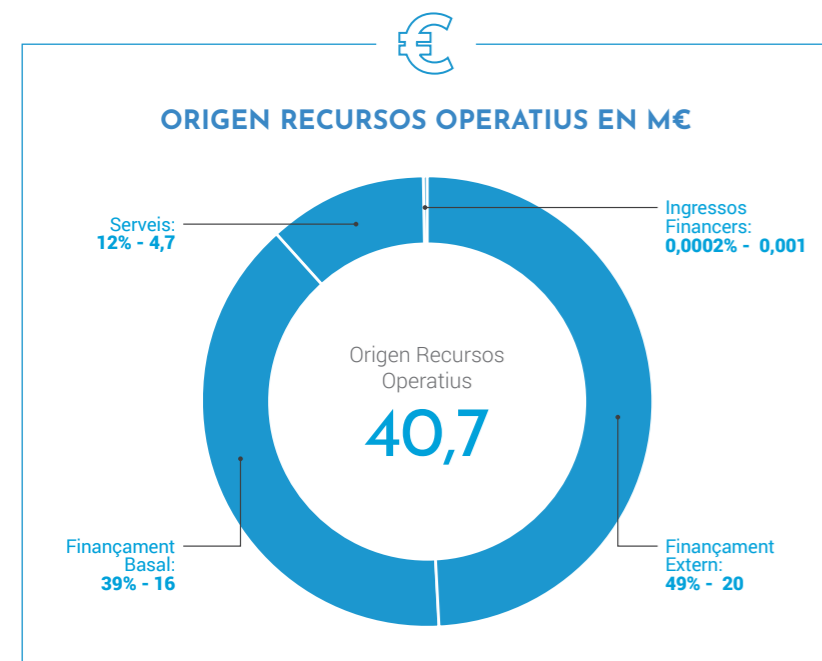


### Divulgació i Educació Científiques



# INFORME FINANCER

## Origen i destinació dels recursos operatius gestionats



**AGRAÏMENTS**

El suport dels nostres patrons i finançadors públics i privats és clau per a assolir la missió del CRG de cara a descobrir i fer avançar el coneixement en benefici de la societat, la salut pública i la prosperitat econòmica.

## PATRONAT



## FINANÇADORS PÚBLICS



Els fons FEDER i de FSE han estat fonamentals durant tots aquests anys mitjançant diferents plans de finançament i una àmplia varietat d'activitats per tal de donar suport a les nostres investigacions i mantenir actualitzades les nostres infraestructures. Podeu consultar tots els detalls sobre els projectes cofinançats amb aquests fons a la secció ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG (al lloc web del CRG).

## FINANÇADORS PRIVATS



### FUNDACIÓ "LA CAIXA"

La Fundació "la Caixa" ha donat suport a moltes iniciatives clau al CRG, com el seu Programa de Doctorat Internacional, des de l'any 2008, així com altres activitats científiques i divulgatives addicionals des del 2014: la cooperació entre el CRG i el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) per a posar en marxa conjuntament l' European Genome-phenome Archive (EGA), i la primera iniciativa de ciència ciutadana del CRG "Treu la llengua". Els projec-

tes en curs de les de diferents convocatòries competitives són un ajut "CaixaImpulse", 4 beques de doctorat INPhINIT i dos ajuts substancials de la 1a Convocatòria de Recerca en Salut (F. Gebauer i M.P. Cosma). El 2019, vam ser guardonats amb 4 beques de doctorat INPhINIT i un ajut de la Convocatòria de Recerca en Salut (L. Serrano). El projecte de Serrano generarà una estructura pulmonar bacteriana per al tractament de malalties infeccioses en humans.



### AXA RESEARCH FUND

La "Càtedra AXA en Predicció de Riscos de Malalties relacionades amb l'Edat" va ser creada el 2014 per a un període de 15 anys i una dotació d'un milió d'euros. El Dr. Ben Lehner va ser nomenat com a primer titular de la càtedra per a continuar la seva feina en el desenvolupament de la medici-

na personalitzada per a proporcionar a les persones una millor protecció davant de riscos concrets a què s'enfronten en malalties com el càncer. L'any 2017, el Dr. Bernhard Payer va ser nomenat com a segon titular de la càtedra per a un període de 3 anys.



### FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundació Ramón Areces proporciona un finançament de quatre anys per a dos estudiants de doctorat amb molt talent perquè duguin a terme les seves investigacions al CRG. Els candidats premiats, seleccionats a

partir d'una convocatòria competitiva, van ser Xavi Hernández (del laboratori de Luis Serrano) i María de las Mercedes Barrero (del laboratori de Bernhard Payer), que van començar el seu doctorat el setembre del 2018 i l'acabaran el setembre del 2022.



## FUNDACIÓ CATALUNYA-LA PEDRERA

La Fundació Catalunya-La Pedrera dona suport a activitats de formació professional per a joves estudiants amb talent per a fomentar el seu interès per la ciència i que desenvolupin una carrera científica. Les activitats principals inclouen unes estades d'estiu científiques al CRG en el programa Joves i Ciència, on els estudiants participen en sessions i esdeveniments sobre temes científics amb l'objectiu de proposar i desenvolupar

les seves pròpies idees de projecte. Des de l'any 2016, el CRG també ha estat un dels instituts que acullen estudiants del Barcelona International Youth Science Challenge (BIYSC), un programa d'estiu d'excel·lència internacional de dues setmanes que vol estimular el talent científic entre la gent jove de tot el món i fomentar el seu entusiasme per a continuar amb la investigació científica i dur a terme una carrera relacionada amb la ciència.

## FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundació La Marató de TV3 finança un gran nombre de projectes de recerca dirigits per investigadors del CRG relacionats amb les diverses edicions d'aquesta marató televisiva: tres projectes de l'edició del 2012 sobre "Càncer" (Thomas Graf, Pia Cosma i Susana de la Luna), dos projectes de l'edició del 2013 sobre "Malalties neurodegeneratives" (Fátima Gebauer i

Luciano Di Croce), un projecte de l'edició del 2014 sobre "Malalties del cor" (Gian G. Tartaglia), un projecte de l'edició del 2015 sobre "Diabetis i obesitat" (Jorge Ferrer), dos projectes de l'edició del 2016 sobre "Ictus i lesions medul·lars cerebrals traumàtiques" (Marc Martí-Renom i Mara Dierssen) i tres projectes de l'edició del 2018 sobre "Càncer" (Ivo Gut, Holger Heyn i Susana de la Luna).

## FONDATION JÉRÔME LEJEUNE

La relació entre el CRG i la Fundació Jérôme Lejeune va començar ja fa uns anys. Van recolzar diverses iniciatives de recerca de Mara Dierssen relacionades amb la identificació de bases genètiques i molècules en diferents patologies acompanyades de retard mental: Síndrome de Rett, Síndrome X Fràgil, Síndrome de Williams-Beuren i Síndrome de Down. Dierssen també va rebre el primer premi internacional Sis-

ley-Jérôme Lejeune l'any 2010. El 2016, van ser guardonats amb un ajut per al projecte d'Eduard Sabidó sobre l'elucidació del mecanisme d'acció de l'epigallocatequina-3-galat com a agent terapèutic del fenotip cognitiu en models de ratolins amb Síndrome de Down (2015-2017). Més recentment, l'any 2017, Mara Dierssen va rebre un altre ajut per a un nou projecte, titulat "Generador de canvis epigenètics en la Síndrome de Down" (2017-2019).



## AECC

L'Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC) ha donat suport a un gran nombre de projectes d'investigació i iniciatives dutes a terme per científics del CRG durant anys. El 2015, Pedro Vizán (del laboratori de Luciano Di Croce) va ser guardonat amb una Beca de Recerca Oncològica de l'AECC per un projecte que tracta d'identificar i "atacar" cèl·lules mare que participen en el càncer, que va finalitzar l'any 2019. El 2018, Cátia Mourinho (del laboratori

de Holger Heyn) va ser guardonada amb una beca postdoctoral pel seu projecte sobre l'anàlisi de cèl·lules individuals en càncer de pulmó de cèl·lules no petites per comprendre la seva resistència a la teràpia. La beca estarà en vigor fins el setembre del 2020. L'any 2019, Gregoire Stik (del laboratori de Thomas Graf) va ser guardonat amb una beca postdoctoral pel seu projecte sobre els canvis de l'arquitectura genòmica de leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B, amb una durada fins l'any 2021.



## THE VELUX FOUNDATIONS

Les Fundacions Velux van finançar el projecte de recerca titulat "Regenerar fotoreceptors en retinitis pigmentària", dirigit per la nostra investigadora principal Pia Cosma, del 2015 al 2019. La retinitis pigmentària (RP) és una malaltia greu que afecta 1 de cada 3.500 persones, que comporta la pèrdua progressiva de visió i per la qual encara no hi ha cura. La inten-

ció és provar la reprogramació per fusió de cèl·lules en ratolins rd10, un model de ratolí amb RP, amb l'objectiu principal de regenerar fotoreceptors i aconseguir un rescat funcional de la visió. Per tal de continuar amb aquesta recerca, l'any 2019 aquesta organització ens va concedir un nou projecte anomenat "Teràpia per fusió de cèl·lules per a regenerar retines humanes", vigent fins el 2022.



## BARCELONA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (BIST)

El BIST participa en moltes iniciatives en curs al CRG. D'una banda, està cofinançant 2 beques FI de postdoctorat de l'AGAUR als laboratoris de Pia

Cosma i Roderic Guigó per quatre anys. De l'altra, Jofre Font (del laboratori de Miguel Beato) ha rebut el premi de Convocatòria Ignite pel seu projecte "El paper de la separació de fases en la regulació gènica i l'arquitectura de la cromatina".





### CLÍNICA EUGIN

El mes de març del 2018, el CRG i Eugin van signar un acord de col·laboració de 4 anys sobre recerca molecular aplicada a la reproducció assistida. El projecte comporta la creació de quatre grups de treball que centraran la seva investigació a conèixer l'envelliment dels òvuls, la seva sensibilitat en el pas del temps i estudiar si els canvis en la microbiota

vaginal tenen un impacte sobre la reproducció assistida. Els grups del CRG implicats són els d'Isabelle Vernos, Toni Gabaldón, Bernhard Payer i Elvan Böke. Aquest acord va consolidar una relació ja existent entre les dues organitzacions, a través del grup d'Isabelle Vernos, amb qui Eugin ja havia treballat durant quatre anys per a promoure la recerca interdisciplinària orientada a pacients i societat.



### NOVO NORDISK FOUNDATION CENTER FOR BASIC METABOLIC RESEARCH

Mitjançant una aliança de recerca internacional amb Jorge Ferrer, s'ha pogut desenvolupar el projecte "Identificació i caracterització funcional de nous gens i regions genòmiques reguladores associades a la diabetis de tipus

MODY". L'objectiu principal d'aquest projecte és identificar i caracteritzar nous mecanismes moleculars que provoquen hiperglucèmia humana predominantment heretada autosòmica d'inici precoç, inclosos nous subconjunts de MODY. El projecte va començar a l'IDIBAPS el juny de 2015, va ser transferit al CRG l'octubre de 2018 i va acabar el desembre de 2019.



### CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALLEY COMMUNITY FOUNDATION)

La Chan Zuckerberg Initiative (CZI), un fons d'assessorament de la Silicon Valley Community Foundation, va concedir un ajut a en Holger Heyn, del CNAC-CRG, i a 84 projectes més, per donar suport al Human Cells Atlas

(HCA), un esforç global per a rastrejar qualsevol classe de cèl·lula del cos humà sa com a recurs per a estudis de salut i malaltia. El projecte guanyador de Heyn es titula "Comprovació dels mètodes de seqüenciació de l'ARN monocel·lulars" i es va dur a terme des del mes d'abril del 2018 fins al març del 2019.



### WORLDWIDE CANCER RESEARCH

L'any 2019, Juan Valcárcel va ser guardonat amb un ajut de l'organització sense ànim de lucre Worldwide Cancer Research del Regne Unit. L'ajut dona suport a diferents aspectes del desenvolupament de nous reactius oligonucleòtids antisentit que modifiquen l'splicing (AON) capaç d'invertir les alteracions d'splicing observades en tumors. L'ajut per-

metrà realitzar estudis destinats a validar i optimitzar aquests reactius per a ús terapèutic en diferents tipus de càncer de pulmó. Atesa la gran incidència, el mal pronòstic i la manca de teràpies eficients per al càncer de pulmó, aquest ajut pot contribuir a una comprensió més profunda d'aquests mecanismes reguladors i traduir coneixements bàsics en aplicacions de valor mèdic potencial (2019-2021).



### EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EFSD)

L'any 2019, Irene Miguel-Escalada, del laboratori de Jorge Ferrer, va ser guardonada amb l'EASD Rising Star Symposium & EFSD Research Fe-

llowship, amb el suport de Novo Nordisk. El projecte de recerca associat a aquesta beca postdoctoral es titula "Dissecció molecular d'un nou programa regulador del genoma que fonamenta la formació de cèl·lules beta" i es desenvoluparà fins l'any 2020.



### FUNDACIÓN BBVA

L'any 2019, la convocatòria de les Beques Leonardo a Investigadors i Creadors Culturals de la Fundació BBVA va guardonar el nostre cap de grup júnior Arnau Sebé-Pedrós amb una beca pel seu projecte de recerca titulat "Un nou mètode per a l'anàlisi transcriptòmica de l'ontogènia cel·lular en

embrions individuals". L'objectiu del projecte és desenvolupar una nova metodologia genòmica per a resoldre les actuals limitacions tècniques que dificulten l'anàlisi de l'expressió genètica en embrions individuals amb resolució cel·lular, atès que actualment és impossible estudiar un espècimens tan petits.



### KING BADOUIN FOUNDATION

Mitjançant un acord amb la King Baudouin Foundation, J. W. Mouton, del laboratori de Luis Serrano, va ser guardonat amb una beca per a l'estudi

de la disbiosi del microbioma, la inflamació i la degeneració macular (del novembre del 2019 a l'octubre del 2021).

## PATROCINADORS

**eppendorf**



**illumina**<sup>®</sup>

**Leica**  
MICROSYSTEMS



**EVUSEP**



**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC



## Centre de Regulació Genòmica

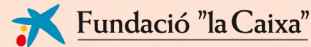
Edifici PRBB  
Dr. Aiguader, 88  
08003 Barcelona, Espanya

Tel.: +34 93 316 01 00  
Fax +34 93 316 00 99

communications@crg.eu  
<http://www.crg.eu>



Membres del Patronat:



Membre de:

